Aus der II. medizinischen Klinik der Charité, Berlin
(Geh.-Rat Prof. F. Kraus)

Die Bedeutung des Infektes für die diffuse Sklerose

zugleich ein Beitrag zur Klinik und Pathologie der diffusen Sklerose

---

Inaugural-Dissertation

verfaßt und einer hohen medizinischen Fakultät
der Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin

eingereicht von

Franz Bielschowsky
Medizinalpraktikant an der II. medizinischen Klinik der Charité
(Geh.-Rat Prof. F. Kraus)

Mit einer Tafel

Sonderdruck aus „Journal für Psychologie und Neurologie"
Band 33, Heft 1/2. 1927

Tag Promot. der 9. VIII. 1927

1 9 2 7

Verlag von Johann Ambrosius Barth in Leipzig

Dekan: Arndt
Referent: F. Kraus
Koreferent. F. H. Lewy

R. UNIV
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Aus der großen Masse der als diffuse Sklerose bezeichneten Krankheitsbilder, beginnen sich mehr und mehr drei Gruppen abzusondern: die noch am wenigsten geklärte kindliche Form, für die die Fälle von Pelicäus, Merzbacher und Krabbe charakteristisch sind, die blastomatöse Form, wie sie Cassirer und Lewy beschrieben haben und schließlich die klassische entzündliche Form Schilders.

Im folgenden Bericht soll ein Fall der letzten Gruppe beschrieben werden, der geeignet ist, unsere Kenntnisse von der Pathogenese der diffusen Sklerose zu erweitern und sie von verwandten Krankheitsbildern abzugrenzen.

Krankengeschichte

Vorgeschichte: Der 1868 geborene Patient stammt aus nervöser, sonst unbelasteter Familie. Er soll stets reizbar gewesen sein, mit Neigung zu Wutanfällen. In der Jugend hatte er Mittelohrentzündung mit nachfolgender Schwerhörigkeit.

In den Jahren 1918—1920 fielen dem Patienten ohne Beschwerden allmählich sämtliche Zähne aus. Bis zu diesem Zeitpunkt soll er niemals krank gewesen sein.

Im September 1920 (im Alter von 52 Jahren) machte er in Madrid eine 10tägige fieberhafte Erkrankung durch, angeblich mit Schüttelfrost und Fieber von unbekannter Höhe, Gliederschmerzen und Müdigkeit. Etwa drei Wochen nach diesem Anfall (am 23. 10.) erneute fieberhafte Erkrankung bis 5. 11. Wie die Frau des Patienten angibt, sollen damals die Skleren gelb gewesen sein. Nach einigen brieflichen Mitteilungen hatte er anfangs 39 Grad, dann 37 Grad bis zum 5. 11. Auch diesmals wurde besonders über große Müdigkeit, Schwäche und Phantasieren geklagt. In beiden Anfällen bestanden keine Erscheinungen von seiten innerer Organe. Die Krankheit wurde erst als Malaria aufgefaßt und, nachdem der Blutbefund sich als negativ erwiesen hatte, als Intoxication intestinale bezeichnet. Über nervöse Beschwerden ist nichts zu ermitteln. Es

spricht manches dafür, daß der Patient damals ein Urinal gebraucht hat. Seit dieser Krankheit ist der Patient impotent.

1923 wurde er von der Lebensversicherung abgewiesen, weil seine Pupillen ungleich gewesen und schlecht reagiert haben sollen. Spätere spezialistische Nachprüfung hat das nicht bestätigt.

Im übrigen war er gesund bis zum 22. 6. 1924. Er erkrankte damals mit Fieber von 38,5 Grad ohne irgendwelche körperlichen oder psychischen Begleiterscheinungen. Auf Chininmedikation fiel das Fieber am 24. 6. auf 37,5, am 25. war Patient fieberfrei. Am 11. 7. (21 Tage nach vorigem Anfall) erneutes Fieber von 38 Grad mit starken Kopfschmerzen. Am 12. 7. keinerlei sonstige Krankheitszeichen, während Fieber von gleicher Höhe bestand. Am 14. 7. ist der Patient fieberfrei.

Am 2. 8. 24 (wieder 21 Tage nach vorigem Anfallsbeginn) erkrankt er auf einer Eisenbahnfahrt. Er erzählt, er habe gesehen, daß der Schaffner in sein Abteil gekommen sei und etwas gesagt habe, er habe es aber nicht verstehen können. Er habe das auf das Rattern geschoben und auf seine mitreisenden Freunde geblickt und bemerkt, daß diese das Billet aus der Tasche zogen. Er habe dies ebenfalls tun wollen, habe aber nur mit der Hand in der Luft herumgefuchtelt, ohne in die Tasche zu finden und das Billet herausziehen zu können. Die Freunde geben an, daß er hiernach umgefallen, im Gesicht blau geworden sei, vortretende Augäpfel gehabt und so $1^1/_2$ Stunden gelegen habe. Er selbst hat für seinen Zustand keine Erinnerung und glaubt, daß es sich nur um wenige Minuten gehandelt habe. Am Ziel der Fahrt angekommen, konnte er nur mit Mühe unter der Unterstützung seiner Freunde den Zug verlassen. Seine Frau, die jetzt hinzukam, gibt an, daß er nicht verstand, was man von ihm wollte, und trotz sichtlicher Versuche sich auch nicht äußern konnte. Im Verlauf einer weiteren Stunde stellte sich dann Sprachverständnis und Sprachvermögen wieder ein. Fieber bestand nicht. Auch am nächsten Morgen war die Temperatur noch normal; abends ging sie aber auf 38,5 Grad. Der zugezogene Arzt konstatierte Silbenstolpern; er nahm Blut zur Malariauntersuchung ab und verschrieb Chinin. Am 4. 8. 39 Grad am Morgen, 38,5 Grad Mittags. Er kehrte am selben Tag nach Berlin zurück, hatte abends wieder 39 Grad Fieber; er soll unorientiert gewesen sein, nicht in sein Bett gefunden und phantasiert haben. Am 5. 8. Rückgang der Beschwerden, Temperatur 37,3. Am 6. 8. fieberfrei.

Befund vom 7. 8. 24 (Prof. Lewy). Gut genährter, kräftiger Mann von untersetztem Bau und jugendlichem Aussehen. Die Pupillen sind gleich weit, eng und reagieren prompt auf Licht und Konvergenz. Der Augenhintergrund ist links o. B., rechts ist die Papille nicht ganz scharf. Es besteht kein Nystagmus, keine Doppelbilder; die motorische Kraft ist in allen Extremitäten normal. Keine Spasmen und keine Hypotonie. P.S.R. rechts = links, die Achillessehnenreflexe fehlen beiderseits. Links ist der Oppenheimsche Reflex deutlich positiv. Weitere Pyramidenbahnzeichen sind nicht nachweisbar. Am linken Bein befindet sich eine nach dem Fuß zunehmende hypalgetische Zone. Oberhalb der Brustwarzen ein schmaler, gürtelförmiger hyperalgetischer, unscharf

begrenzter Bezirk. Berührungs-, Schmerz- und Temperatursinn sonst überall erhalten. In den Extremitäten sind weder ataktische noch Lagegefühlsstörungen nachweisbar. Auch der Rombergsche Versuch bleibt negativ. Nur fällt auf, daß der Patient bei schnellen Wendungen leicht schwankt, auch wenn die Augen geöffnet bleiben.

Innere Organe: Herz ein wenig nach links verbreitert, Aorta etwas verbreitert. Töne rein, Aktion regelmäßig, Blutdruck maximal 145 mm Hg. Lunge o. B. Im Abdomen keine schmerzhafte Restistenz. Milz ist nicht palpabel, Leberrand eben tastbar. Urin ist frei von pathologischen Bestandteilen. Bilirubin im Serum nach Heymanns v. d. Berg 0,8 mg-% (normal 0,5). Blutbild 6000 Leukozyten, davon 73% Segmentkernige, 20% Lymphozyten, 6% Monozyten, 1% Eosinophile. Im dicken Tropfen keine Malariaparasiten. Wa. R. (Prof. C. Lange) aktiv und inaktiv Normalreaktion.

11. 8. Bei einem Konsilium mit Dr. Fleischer ergibt sich der gleiche Befund; nur ist der Leberrand nicht mehr tastbar, und die Sensibilitätsstörung in der linken unteren Extremität ist verschwunden. Es wird die Möglichkeit einer Toxicose vom Darmkanal erwogen. Der Patient erhält deshalb eine eiweißarme Kost und Karlsbader Salz. Der Patient ist fieberfrei und fühlt sich wohl. Gegen unbestimmte Herzbeschwerden täglich 0,1 g Chinin, das am 28. 8. abgesetzt wird, weil sich der Patient völlig gesund fühlt.

Am 1. 9. 24 kommt der Patient abends sehr müde nach Haus, ist sehr aufgeregt. Am nächsten Tage klagt er abends über Kopfschmerzen, die Temperatur ist aber normal.

Auch am 3. 9. ist er morgens fieberfrei, er kommt aber nachmittags mit 38,5 Temperatur aus dem Geschäft wegen sehr starker Kopfschmerzen und legt sich sofort schlafen. Abends hat er 39 Grad Fieber; der Patient ist benommen, schwer erweckbar.

Am 4. 9. Temperatur 39,2. Er schläft meist, ist aber leicht erweckbar und anscheinend vollkommen sensorisch und motorisch aphasisch. Er ist unfähig, auch nur den eigenen Namen zu sagen; er klagt nicht über Beschwerden, gibt nur einige kurze Redensarten von sich. Soweit er spricht, geschieht das in Spanisch, obwohl seine Muttersprache deutsch ist. Eine genauere Untersuchung ist unmöglich, weil der Patient nicht fixierbar ist. Er scheint aber nicht nur örtlich und zeitlich desorientiert, sondern auch apraktisch zu sein. Das ihm in die Hand gegebene Nachtgeschirr besieht er von allen Seiten und stülpt es dann auf den Kopf. Er spannt sehr stark in allen Extremitäten, läßt dauernd Urin unter sich und ist ausgesprochen negativistisch. Er erhält im Laufe des Vormittags 1,5 Chinin intravenös.

Am Nachmittag gegen 6 Uhr ist das Bewußtsein frei und eine Verständigung gelingt ohne Schwierigkeiten. Es besteht nur eine geringe Paraphasie und Perseveration (amnestische Aphasie). Er liest fließend und mit Verständnis vor, kein Silbenstolpern. Die Hirnnerven sind intakt. Die motorische Kraft ist in allen Extremitäten gut erhalten, alle Bewegungen können ausgeführt werden; es bestehen aber deutliche, wenn auch nicht sehr starke Spasmen, Babinski und Oppenheim sind links positiv, die Bauchdeckenreflexe sind links

schwächer als rechts, sind aber beiderseits nicht immer nachweisbar und leicht erschöpfbar. Keinerlei Ataxie, keine Sensibilitätsstörungen, kein pathologischer Befund von seiten der Augen. Die Temperatur beträgt 37,6; der Patient bekommt noch einmal 0,5 g Chinin. Es besteht eine völlige Amnesie für die Fieberzeit.

5. 9. Der Patient hat die Nacht kaum geschlafen, etwa alle halbe Stunde unter sich uriniert und eigentümliche rhythmische Klopfbewegungen mit der rechten Hand und dem rechten Fuße ausgeführt. Auf Befragen gibt er an, dies zwangsweise tun zu müssen. „Man müsse den Arzt danach fragen." Blutuntersuchung vom 4. 9.: Leukozyten 4500, 3 Stabkernige, 72 Segmentkernige, 17 Lymphozyten, 8 Monozyten, keine Eosinophilen. Die Blutaussaat ist steril geblieben. Die Agglutination auf die Typhusgruppe ist negativ. Der Patient ist am 5. 9. tagsüber verhältnismäßig frisch, es sind noch geringe aphasische Störungen deutlich nachweisbar. Der Kranke liegt mit gekreuzten Beinen im Bett, es bestehen leichte Spasmen in allen Extremitäten, sehr ausgesprochen ist der Spasmus in den Adduktoren des Oberschenkels. Beim Aufrichten aus der Rückenlage zeigt sich eine deutliche Asynergie. Er kann mit leichter Unterstützung auf die Beine gestellt werden und einige Schritte gehen. Es besteht aber sehr starke Fallneigung nach hinten, selbst bei offenen Augen und breit gestellten Beinen. Der Gang ist taumelnd. In den Armen läßt sich eine Adiadochokinese oder Ataxie nicht nachweisen. Der Patient gibt auf Befragen an, keinen Urindrang zu verspüren und den Abgang des Urins erst zu bemerken, wenn die Haut des Oberschenkels benäßt würde. Der sonstige Befund ist unverändert. Temperatur 37,6.

6. 9.: Der Kranke hat nach 1,0 g Adalin nur einmal eingenäßt und fühlt sich wohl. Er erklärt, aufstehen und sich rasieren zu wollen. Es besteht keinerlei Schwierigkeit in der Verständigung. Der Patient ißt mittags mit gutem Appetit, wird aber im Laufe des Tages wieder sehr müde. Abends sind Spasmen in den Armen und im rechten Bein nicht mehr nachweisbar, im linken Bein noch angedeutet; daselbst besteht deutlicher Oppenheim; Bauchdeckenreflexe lassen sich nur vereinzelt links oben auslösen. P.S.R. bds. sehr schwach vorhanden, links etwas besser als rechts. Der Patient kann sich fast allein aufrichten. Die aphasische Störung ist in Rückbildung. Es geht aber noch öfters spontan Urin ab. Temperatur 37,6, der Patient erhält 0,2 g Chinin.

7. 9.: Patient ist fieberfrei, fühlt sich wohl, hat gut geschlafen, ohne einzunässen. Er hat sich morgens selbst rasiert und sich dann auf das Sofa gelegt. Am nächsten Tage besteht völliges Wohlbefinden.

Ca. 8 Tage später konsultiert der Patient Prof. Cassirer. An diesem Tage ließen sich irgendwelche neurologischen Krankheitszeichen nicht mehr nachweisen. Prof. Cassirer sprach sich dahin aus, daß er, wenn er die Krankengeschichte nicht gekannt hätte, ein psychogen bedingtes Leiden hätte annehmen müssen.

Am 25. September kommt der Patient, nachdem er in der Zwischenzeit ohne Beschwerden seine Tätigkeit als Ingenieur ausgeübt hatte, gegen $^1/_2$7 Uhr nach Haus, fühlt sich sehr matt, zerschlagen und macht einen etwas benommenen Eindruck. Er klagt über starke Kopfschmerzen; er nimmt vor dem Schlafengehen ein halbes Gramm Chinin. Während der Nacht ist er sehr un-

ruhig und nimmt gegen 12 Uhr nochmals 0,3 g Chinin. Morgens um 6 Uhr bemerkt die Frau des Patienten, daß der linke Arm in Streckstellung hin und herschlägt, während der Kopf auf dem Arm liegt. Der Aufforderung, sich umzudrehen, vermag der Patient nicht zu folgen. Gleichzeitig besteht schnarchende Atmung, Röcheln und bald darauf Umsichschlagen mit Armen und Beinen. Die Augäpfel treten hervor, es geht unwillkürlich Stuhl und Urin ab. In dem Anfall beißt sich der Patient auf die Zunge. Dieser Anfall soll 10 Minuten gedauert haben. Kurz darauf erfolgte ein zweiter Anfall von gleicher Art und ungefähr gleicher Dauer. Während beider Anfälle bestand völlige Bewußtlosigkeit. Nach dem Abklingen der Anfälle erfolgte ein sehr starker Schweißausbruch. Das Bewußtsein kehrte für wenige Minuten zurück, aber bei dem Versuch aufzustehen, bricht der Patient zusammen. Er wird in einem Krankenwagen in die Charité gebracht. Während des Transportes schlägt er unterwegs die Augen auf und spricht völlig klar. Es besteht eine Amnesie für die ganze Zeit des Anfalls.

Bei der Einlieferung macht der Patient einen ganz verständigen und relativ frischen Eindruck, während er etwa 2 Stunden später in einen somnolenten Zustand verfällt. Mit kurzen Unterbrechungen, während derer er völlig klar ist — gelegentlich kann er bestimmte Worte nicht finden —, schläft er den ganzen Tag.

26. 9. Status: Kräftiger, in gutem Ernährungszustand befindlicher Mann, der keineswegs den Eindruck eines Schwerkranken macht. Der Patient ist örtlich und zeitlich bis auf die Zeit des Anfalles gut orientiert. Hautfarbe o. B. Nur die Skleren zeigen eine leichte subikterische Verfärbung. Am rechten Zungengrund befindet sich eine Bißwunde.

Pupillen: geringe Differenz in der Weite, vielleicht etwas verzogen. Die rechte Pupille scheint etwas langsamer auf Lichteinfall zu reagieren. Auf Konvergenz normale Reaktion. Es besteht kein Nystagmus. Der Augenhintergrund zeigt beiderseits nasal ganz wenig verwachsene Grenzen, was diagnostisch angeblich ohne Bedeutung ist (Prof. Meesmann). Keinerlei Gesichtsfeldeinschränkung. Die Hirnnerven sind intakt.

Abdomen: Bauchdeckenreflexe fehlen beiderseits (2 Stunden später vorhanden, links aber schwächer). Sensibilität für alle Qualitäten intakt, bis auf die linke Mammillarzone, wo Empfindung für spitz und stumpf herabgesetzt ist.

Arme: Aktive Beweglichkeit beiderseits normal. Deutliche Rigidität in beiden Armen, jedoch links mehr als rechts. Links besteht eine leichte spastische Komponente. Die grobe Kraft ist beiderseits gleich gut. Die Reflexe sind normal. Ebenso ist die Sensibilität für alle Qualitäten erhalten, ataktische Störungen sind nicht nachweisbar.

Beine: Aktive Beweglichkeit, auch gegen Widerstand, gut. Deutliche Rigidität im linken Bein, jedoch schwächer als im linken Arm. Auch hier ist eine spastische Komponente angedeutet. Die Sensibilität ist intakt bis auf das Gebiet beiderseits der linken Tibia und des linken Fußrückens. Hier ist die Empfindung für spitz und stumpf stark herabgesetzt. Berührung und Temperaturdifferenzen werden ebenso gut empfunden wie rechts. Das Lagegefühl ist bei der ersten Untersuchung intakt. 2 Stunden später kann Prof. Simons eine

ataktische Störung in der unteren Extremität nachweisen. Ebenso differieren die Befunde der beiden Untersuchungen in der Begutachtung der Sehnenreflexe. Während der erste Untersucher die Patellar- und Achillessehnenreflexe auslösen kann, fehlen die letzteren bei der Untersuchung durch Prof. Simons. Babinski, Oppenheim negativ. Blutbild (Prof. Hirschfeld) Hämoglobin 79%, Segmentkernige 77%, Stabkernige 8,5%, Monozyten 6,5%, Lymphozyten 6,5%, Lymphoreizform 1%, Eosinophile 0,5%. Es wird Blut zur bakteriologischen Untersuchung abgenommen. Kulturen in Galle, Ascites und Bouillon bleiben negativ. Urin ist frei von pathologischen Bestandteilen. Temperatur beträgt 37,4 Grad, der Blutdruck 130:90 mm Hg.

Der Patient wird lumbalpunktiert und 3 ccm Liquor abgelassen. Der Liquor ist klar. Es besteht eine sehr starke Pleozytose. Pandysche Reaktion ist angedeutet positiv. Die Goldsol-Reaktion gibt eine Ausflockung bei 40, 80, 160, 320, 640 mit einem Maximum bei 80 und 160 bis zum blau. Der Liquor enthält kein Blut.

27. 9.: Die Bauchdeckenreflexe sind wieder vorhanden, sie sind links schwächer als rechts, sonst ist der Befund der gleiche. Der Patient schläft viel und ist ziemlich apathisch.

28. 9.: Die Sensibilitätsstörung in der linken unteren Extremität besteht noch. Abends steigt die Temperatur auf 38,7 Grad. Im Harn ist Urobilin positiv, Urobilinogen negativ.

29. 9.: Status idem.

Am 30. 9. steigt die Temperatur auf 39,2 und fällt abends auf 37,4 Grad ab. Es tritt keine Änderung im neurologischen Befund auf; es bestehen nur die der Lumbalpunktion zugehörigen Kopfschmerzen beim Aufrichten.

1. 10. morgens 38,1 Grad. Patient fühlt sich wohl, die Achillessehnenreflexe sind wieder vorhanden, auch die Bauchdeckenreflexe sind prompt auslösbar und beiderseits von gleicher Stärke. Der Patient liest wieder und ist geistig sehr regsam.

2. 10.: Es bestehen leichte Kopfschmerzen, die Temperatur beträgt morgens 37,6 und fällt abends auf 36,2 Grad ab.

3. 10.: Völliges Wohlbefinden, Patient verläßt die Charité. Wenige Tage später reist der Patient nach Baden-Baden, wo er sich wohl fühlt, er geht täglich mehrere Stunden spazieren, ißt gut und hält sich für völlig gesund.

Am 1. 11. erkrankt er von neuem mit Fieber, wird wieder bewußtlos und kommt ins Krankenhaus in Baden-Baden. Hier wird der Verdacht auf einen Hirntumor geäußert, aber wegen der Unmöglichkeit einer sicheren Lokalisation wird von einer Operation Abstand genommen. Der Patient kommt nach dreitägigem Coma zum Exitus. Es wurde nur die Hirnsektion gemacht.

Makroskopischer Befund: Der äußere Aspekt des herausgenommenen Gehirns ergab außer einem weiten Klaffen der Sulci keine pathologischen Sonderheiten. Das Cerebrum wurde in toto in Formalin gelegt, an dem gehärteten Material waren krankhafte Veränderungen nicht zu erkennen. Nur fiel an einzelnen Stellen eine Konsistenzverminderung und ein Überquellen über die Schnittfläche innerhalb der Marksubstanz auf. Im Gegensatz dazu ergaben die

nach Alt-Weigert gefärbten Hemisphärenschnitte schon makroskopisch bemerkenswerte Bilder. Am besten läßt sich der Befund am Hemisphärenmark, wo die schwersten Veränderungen vorlagen, an einem Frontalschnitt aus dem Niveau der Commissura anterior demonstrieren (Abb. 6, Taf. 1). An einem solchen Präparat sieht man eine fast symmetrische Aufhellung des Markes im Bereich beider Hemisphären; nur ist die Aufhellung keine gleichmäßige. Am stärksten ist das Mark beider Schläfenlappen befallen, in minderem Maße das der Gyri hippocampi und cinguli, der Capsula externa und Commissura anterior. Veränderungen geringen Grades zeigen Balken, Capsula interna und das Album der Gyri frontales. Hier erscheint besonders die Markrindengrenze wenig oder gar nicht alteriert (Abb. 6, Taf. 1). Ferner erkennt man, vor allem in dem Gebiet von F 2, mit bloßem Auge eben noch sichtbare helle Stippchen, die zum großen Teil dem Verlauf der Gefäße folgen. Schon die schwache Vergrößerung zeigt, daß hier große Haufen dicht gedrängter Zellen liegen, in deren Bereich die Markfasern völlig zu fehlen scheinen. Ähnliche kleine Herde finden sich in den Markkegeln anderer Hirnwindungen, im Balken und im tiefen Mark. Im Giesonpräparat machen sich die erwähnten Stippchen durch ihre dunkle Farbe auf hellerem Grund noch deutlicher bemerkbar. Auf einem so gefärbten Frontalschnitt aus derselben Höhe wie das beschriebene Weigertpräparat sieht man außer den Stippchen in F 2 solche in F 1 und F 3, die sich in bogenförmigen, kontinuierlichem Verlauf durch das tiefe Mark in reichlicher Zahl bis in den Gyrus cinguli verfolgen lassen. Dieselben Herde finden sich gehäuft im tiefen Mark der Schläfenlappen und im Album von T 2. Nirgends konfluieren die kleinen Herdchen zu größeren Plaques. Die Bilder erinnern in keiner Weise an die multiple Sklerose. Ein Frontalschnitt durch den hinteren Teil der Parietal- und Temporallappen, etwa im Niveau der Vereinigung der Crura fornicis zum Corpus, zeigt, daß die Weigertsche Färbung die Fasermassen in dem betroffenen Lappen nur schwach tingiert hat. Dabei nimmt die Intensität der Färbung zu, je mehr man sich der Rinde nähert. Auch in diesem Präparat ist der Temporallappen schwer alteriert. Im Gebiet der Parietallappen ist vor allem die Zone der U-Fasern besser erhalten, ferner sind die Markkegel des Gyrus marginalis und des Lobus paracentralis wenig betroffen. Relativ intakt sind Balken und Fornix. Fast unversehrt erscheint das periventrikuläre Mark des Unterhorns zu sein, an dem besonders die Strata externa als scharf begrenzte Streifen gegenüber dem aufgehellten tiefen Mark der Schläfenlappen hervortreten. Bezüglich der Balkenfaserung ist noch zu bemerken, daß der freiliegende Teil tiefer tingiert ist als das Einstrahlungsgebiet. Dieses Verhalten ist in dem ganzen erkrankten Gebiet nachweisbar. Dabei erfolgt der Übergang der dunkleren Partien in die helleren meist ganz allmählich.

Die Ausdehnung der Aufhellung des Hemisphärenmarkes, die auf eine mehr oder weniger weitgehende Zerstörung des Myelins hinweist, reicht frontalwärts bis an die Nähe der Stirnpole, wo sie sich allerdings immer mehr und mehr auf die zentralste Partie des tiefen Markes einengt. Über die okzipitale Grenze kann etwa Sicheres nicht ausgesagt werden, weil diesbezügliche Präparate nicht zur Verfügung standen. Aus dem Verhalten der vorhandenen großen

Schnitte durch den hinteren Teil der Partiallappen läßt sich aber entnehmen, daß die Veränderungen okzipitalwärts abklingen und kaum noch auf das Mark des Okzipitalhirns übergreifen dürfen.

Abb. 5, Taf. 1, ergänzt die am Weigertpräparat erhobenen Befunde. Dieses Präparat, das einem Schnitt durch den Parietallappen aus der Höhe, wo die Capsula interna in den Hirnschenkel übergeht, entspricht, zeigt, daß von der Entmarkung derjenige Teil des tiefen Hemisphärenmarkes am stärksten betroffen ist, welcher der hinteren Zentral- und der oberen Parietalwindung entspricht. Basalwärts ist das Mark stärker tingiert; der Übergang der helleren zu den dunkleren Partien erfolgt allmählich. Am gleichen Schnitt erkennt man auch das bessere Aussehen der Markrindengrenze. Auch hier weisen die U-Faserzonen den stärksten Grad der Tinktion auf. Der freiliegende Teil des Corpus callosum zeigt fast normales Verhalten, während seine einstrahlenden Fasermassen sofort an Färbung verlieren. Man sieht fernerhin, daß die Entmarkung auf die Faserung der inneren Kapsel und darüber hinaus auf das Zwischenhirn übergreift. Sehr stark betroffen ist in dieser Höhe der Gyrus cinguli. Wir haben hier also einen riesigen Herd vor uns, der fast die ganze weiße Substanz beider Hemisphären, einschließlich der inneren Kapsel und des markhaltigen Anteils der Hirnschenkel, ergriffen hat.

Über die Natur des Prozesses geben erst die mikroskopischen Bilder im eigentlichen Sinne nähere Auskunft. Dabei stellt sich heraus, daß außer der großen Entmarkungszone in den Hemisphären stellenweise auch die Rinde und die weichen Häute erkrankt sind.

Die Leptomeninx erscheint zwar auf weite Strecken unversehrt, aber über das ganze Vorderhirn verteilt sieht man vor allen an den Stellen, wo eine Pialamelle zwei Gyri voneinander trennt, herdförmige zellige Infiltrationen von größerer und geringerer Ausdehnung und Intensität. Meist beschränkt sich der Prozeß auf das Piaseptum und greift nur in der nächsten Nachbarschaft auf die die Konvexität des Gehirns einhüllende Hirnhaut über. Es finden sich aber auch über die Oberfläche des Gehirns verstreute kleinste Herde, die in ihrem mikroskopischen Aufbau mit den größeren übereinstimmen. An wenigen Stellen wird der Eindruck einer flächenhaft ausgebreiteten Erkrankung erweckt. Diese meningealen Infiltrate bestehen aus Makrophagen, Plasmazellen und Lymphozyten und aus Zellen, die zwischen diesen beiden wohl ausgebildeten Typen stehen. Dazu kommen in Abwanderung begriffene, aus der Gefäßwand stammende Elemente, von spideligem Bau und Mastzellen in wechselnder Zahl. Bemerkenswert sind ferner in den erkrankten Gebieten gewucherte Zellformen, die ihrer Form und Lage nach aus dem fixen Bindegewebe der Leptomeninx stammen. Es handelt sich hier um langgeschwänzte, spindelförmige Elemente, deren Zellkörper ebenso wie derjenige der gewucherten Adventitiazellen eine schaumige Beschaffenheit ausweist, und sich im Cresylviolettpräparat metachromatisch tingiert. Die oben genannten Zellarten sind überall in den meningealen Infiltraten vorhanden, doch überwiegt mal das eine, mal das andere Element; und zwar findet man in den Piamaschen vor allem Makrophagen, während in den adventitiellen Räumen und in der nächsten

Umgebung der Gefäße die lymphozytoiden Elemente vorherrschen. Je kleiner die Gefäße werden, um so stärker wird die Infiltration der Gefäßwand, an der wegen der dichten Lagerung der Zellen Einzelheiten schwer zu erkennen sind. Häufig sieht man die Endothelien solcher Gefäße gequollen, mit großen Kernen weit in das Lumen des Gefäßrohres hervorragen.

Die Makrophagen sind angefüllt mit einem im Nisslbilde dunkelgrünen Pigment, das sich mit Scharlach rot färbt, also ein lipoides Abbauprodukt ist. Oft erscheint der Zelleib zu einer Kugel aufgetrieben, der Kern platt an die versichtete Zellwand gedrückt. Vereinzelt enthalten sie Reste zelliger Elemente. Die Plasmazellen sind entsprechend ihrer Lagerung rund oder polyedrisch. Man findet unter ihnen zweikernige Exemplare und einzelne Formen, in deren Zelleib eine grobwabige Umwandlung bemerkbar ist. An den übrigen Infiltratzellen sind keine Besonderheiten zu unterscheiden. Aber ein weiterer sehr bemerkenswerter Befund konnte an den Meningen erhoben werden. In den erkrankten Partien der Leptomeninx, am zahlreichsten in den erwähnten Pialamellen, finden sich Bakterien (Abb. 4, Taf. 1). Diese liegen meist in der Adventitia der Gefäße, aber auch im Gebiet der Zelleinwanderung und vereinzelt in den Makrophagen. Die Individualität der Bakterien war schwer zu bestimmen. So viel aber kann gesagt werden, daß es sich um zwei Arten handelt. Um Diplokokken vom Typ der Diplostreptokokken und um kurze plumpe Stäbchen, die im Kresylviolettpräparat rotviolett erscheinen.

Wie die Meningen, so erscheint auch die Hirnrinde auf dem ersten Blick intakt. Aber in Präparaten, die aus dem hinteren Teil der Frontalwindungen stammen, und ebenso in solchen aus dem Gyrus cinguli und der zweiten Temporalwindung sieht man in der Rinde im Übersichtsbild herdförmige Zellverdichtungen, die in engster Beziehung zu den Gefäßen zu stehen scheinen. Schon die schwache Vergrößerung läßt zwei verschiedene pathologische Prozesse erkennen. Erstens eine Infiltration in der Wand größerer Gefäße und zweitens perivaskuläre, knötchenartige, unscharf begrenzte Herdchen, die sich im Nisslbilde von ersterem auch durch ihre hellere Farbe unterscheiden. Betrachtet man ein solches um eine Arteriole oder Präkapillare gruppiertes Knötchen mit starker Vergrößerung, so fällt zuerst eine mehr oder weniger schwere Alteration der Gefäßwand auf. Diese äußert sich in verschiedenartigen Formen. Am häufigsten sind die Endothelien verändert. Sie sind gequollen, ragen weit in das Lumen vor, zum Teil sind sie aus ihrem Verband gelöst, so daß die Zellgrenzen sichtbar werden. Seltener sind sie nekrotisch. Aber nicht nur regressive Erscheinungen sind an ihnen zu beobachten. Man findet auch endarteriitische Prozesse, wie sie die Abb. 4 zeigt. Hier sieht man, wie die gewucherten Endothelien in das Lumen der Kapillaren abgestoßen werden und dasselbe völlig verlegen. Die das Gefäß treffende Noxe macht nicht immer an den Endothelien halt, sondern greift auch bisweilen auf die Media und Adventitia über (Abb. 2, Taf. 1). Die ganze Gefäßwand imponiert dann als eine homogene Masse, in die die Kerne eingestreut sind. Die Verwischung der Zellgrenzen und die gleichmäßig dunkle Färbung des Gewebes zusammen mit einer gewissen Quellung des gesamten Gewebsmaterials spricht dafür, daß hier ein nekrobiotischer Prozeß

in der Richtung einer Koagulationsnekrose stattgefunden hat (Abb. 2, Taf. 1). Ein ähnlicher Prozeß ist an den Kapillaren zu beobachten. Hier ist neben der Schwellung der Endothelzellen auch eine Verdichtung der Cuticularsubstanz nachweisbar, die mit einer erhöhten Affinität zu Anilinfarbstoffen Hand in Hand geht. Nicht selten sieht man die Kontinuität der Wandungen aufgehoben, während an anderen Kapillaren aneurysmatische Aussackungen zu sehen sind. Auffallend ist, daß es anscheinend nirgends zum Austritt geformter Blutelemente gekommen ist. Auch Reste einer solchen lassen sich, zum Beispiel durch die Eisenfärbung, nicht nachweisen. An der erkrankten Gefäßwand liegen lymphozytäre Elemente, dann folgen nach außen Gliazellen von verschiedener Form, die die Hauptmasse der Knötchen ausmachen. Die dem Gefäß zunächst liegenden erinnern an die bekannten Gliarasen. Es sind scharfe Zellgrenzen kaum erkennbar, und sie bilden demnach eine bald mehr streifenförmige parallel zur Gefäßwand orientierte, bald mehr kreisrunde Plasmamasse, in die zahlreiche Kerne eingestreut sind. An den Kernen sieht man oft die Anfänge regressiver Veränderungen, die sich in Pyknose der Kernsubstanz manifestiert. Aus diesen Synzytien lösen sich die Zellen von wabigem Bau ab, die als gliogene Gitterzellen anzusprechen sind. Man findet alle Übergänge von Formen, die eine eben beginnende wabige Zeichnung erkennen lassen, zu solchen, die das typische Bild der Gitterzelle bieten. Zur selben Zellart gehören siegelringförmige, große Elemente, in denen der plattgedrückte Kern am Rand der kugelig aufgeblähten Zelle liegt. Beachtenswert ist weiter die Tatsache, daß diese gliogenen Zellformen mit mesodermalen Elementen untermischt sind. Die Herkunft dieser Zellen aus der Gefäßwand ist aus zwei Kennzeichen ersichtlich. 1. spricht ihre Lagerung und 2. ihre Form für diese Herkunft. Man sieht nämlich an Stellen, wo auch sonst produktive Veränderungen zutage treten, einzelne Elemente in Form kontinuierlicher Reihen nach außen abweichen. Die der Gefäßwand zunächst liegenden Zellen haben den Charakter spindelförmiger Adventitiazellen mit länglichen Kernen. Je weiter man in der Reihe nach außen kommt, um so mehr weichen sie von der ursprünglichen Gestalt ab und nehmen die Form sogenannter Schlauchzellen und schließlich auch die kugeliger Rundzellen an. Alle diese Elemente zeigen deutliche Vakuolisierung und zwar eine um so stärkere, je mehr die Zelle abgerundet ist.

Die in dem erkrankten Gebiet liegenden Ganglienzellen sind auffallend wenig betroffen. Zwar sieht man besonders im Zentrum der Herde einzelne Ganglienzellen vom Typ der kleineren zugrunde gehen und die zu ihnen gehörigen Trabantzellen gewuchert, aber die Mehrzahl der Ganglienzellen zeigt außer Schwellung leichten Grades und einer leichten Zerstäubung der Nisslsubstanz keine weitere Veränderung.

An anderen Stellen, vor allem an größeren Gefäßen herrschen Bilder vor, die mit den in den Meningen beschriebenen größere Ähnlichkeit haben. Es handelt sich hier um die oben erwähnte Gefäßwandinfiltrationen. In der Gefäßwand und ihr anliegend finden sich in reichlicher Zahl Lymphozyten und den Polyblasten Maximows zuzurechnende Zellen. Dazu kommen Plasma- und Mastzellen. Polymorphkernige Leukozyten fehlen wie in den Meningen

auch in der Rinde. Zu einer das Gewebe auf größere Strecken infiltrierenden Ansammlung lymphozytärer Elemente ist es kaum gekommen. Es ist zu bemerken, daß die Plasmazellen in der Rinde seltener sind als in den Meningen. Man findet ferner die großen mit dem aus den Meningen bekannten Pigment angefüllten Zellen, an denen Einzelheiten sich nicht mehr erkennen lassen. Ihrer Funktion nach gehören sie zu den Makrophagen, ihrer Lage nach scheinen sie nur teilweise mesenchymaler Herkunft zu sein. Auch zweifellos lymphozytoide Elemente zeigen Spuren des sich im Nisslpräparat grün färbenden Pigmentes. In den größeren plasmareicheren Exemplaren macht sich eine beginnende Vakuolisierung bemerkbar. Ferner wiederholen sich zwei schon in den Meningen beschriebene Befunde, nämlich die Sprossung von Adventitiazellen und das Auftreten der aus der Hirnhaut bekannten Bakterien, die auch hier anscheinend nur in der Adventitia der erkrankten Gefäße liegen. Was nun die Verteilung der durch perivaskuläre Gliasynzytien und Gitterzellen charakterisierten Herde und der Gefäßwandinfiltrate anbelangt, so ist zuerst zu sagen, daß beide Erscheinungen kombiniert oder dicht nebeneinander anzutreffen sind. Graduell überwiegen jedoch in den oberen Rindenschichten die bakterienreicheren aus lymphozytären Zellen bestehenden Infiltrate, in den tieferen die gliösen Herde.

Außer diesen herdförmigen Veränderungen ist an der Rinde noch folgender pathologischer Befund zu erheben. Nicht selten, vor allem im Frontalhirn, greift der im Mark spielende, später zu beschreibende Prozeß auf die 5. bis 6. Schicht der Rinde über, und ferner gehen an gleicher Stelle auch dort, wo ein solches Übergreifen nicht direkt nachweisbar ist, kleinere Ganglienzellen in wechselnder Zahl zugrunde. Die gesamte übrige graue Substanz des Gehirns erscheint, abgesehen von den dem Alter des Patienten entsprechenden Veränderungen im Pigmentgehalt der Ganglienzellen, intakt.

Nur die untere Olive bietet einen pathologischen Befund. Hier ist vor allem der Zellbestand deutlich verringert. Die Zellen liegen in weiteren Abständen als normal voneinander entfernt. Außerdem sind sie in qualitativer Hinsicht insofern verändert, als man vielen geschrumpften Exemplaren mit dunklen, vom Kern schwer abgrenzbaren Zellkörpern begegnet. Anscheinend handelt es sich hier um einen chronischen Zellprozeß, der zum schließlichen Untergang der Zellen führt.

Die pathologischen Veränderungen in dem Gebiet der Markrindengrenze demonstriert die Abb. 8, Taf. 1. In diesem aus dem Frontalhirn stammenden Übersichtsbild erkennt man zahlreiche, meist längs getroffene Gefäße, die in ihrem ganzen sichtbaren Verlauf eine starke Infiltration aufweisen. Außerdem fällt eine enorme Zellanhäufung innerhalb der Marksubstanz auf, die nur einen unmittelbar unter der Rinde gelegenen schmalen Streifen frei läßt. Diese Zellvermehrung trägt teils diffusen, teils herdförmigen Charakter. Aber auch dort, wo der Prozeß ein diffuser zu sein scheint, fallen Punkte stärkerer Verdichtung auf, die perivaskulär zu liegen scheinen. Von diesen Zentren nimmt die Intensität des Prozesses nach allen Seiten ab, so daß schon bei der hier demonstrierten 20fachen Vergrößerung die Vermutung sich aufdrängen muß, daß die diffuse Zellvermehrung durch Konfluenz vieler perivaskulärer Herde ent-

standen ist. Das wird durch die stärkere Vergrößerung bestätigt. Betrachtet man den Aufbau eines solchen Herdes in einem mit Kresylviolett gefärbten Präparat, so zeigt sich folgendes: In der Mitte der Zellansammlung ist meist ein kleineres Gefäß, an dem sich die in der Rinde beschriebenen regressiven Veränderungen nachweisen lassen. Im allgemeinen sind nekrobiotische Vorgänge hier seltener zu beobachten und die produktiven Prozesse auf die Adventitia beschränkt. Die Unterschiede liegen also mehr in der Intensität als in der Qualität des sich hier abspielenden Prozesses. Die überwiegende Mehrzahl der um das Gefäß gruppierten Zellen sind gliöser Natur und zwar beherrschen das Bild die Gitterzellen, von denen man die mannigfaltigsten Formen findet (Abb. 7, Taf. 1). Nicht selten sind die Kerne der Gitterzellen in Mitose begriffen. Man findet typische und atypische Bilder, die sich schwer von kariorhektischen Prozessen unterscheiden lassen. Die Kerne sind teils blaß, teils dunkel gefärbt, häufig liegt das Chromatin am Rand des Kerns dicht gehäuft. Zwischen den Gitterzellen liegen vereinzelte gemästete Gliazellen mit blassem, meist exzentrisch gestelltem Kern und milchglasähnlichem Plasmaleib. Man sieht ferner an der Peripherie der Herde Zellen mit langen verästelten, mit dunklen Stippchen versehenen Fortsätzen, die den Verdacht auf faserbildende Glia nahelegen. Die starke Vergrößerung zeigt die unscharfe Begrenzung der an Größe stark differierenden Herde. Oft ist mehr als ein Gefäß in die Zellverdichtung einbezogen, aber immer läßt sich der Nachweis führen, daß um ein mehr oder weniger schwer alteriertes Gefäß die beschriebenen Gliazellen besonders dicht liegen. Genau wie in der Rinde verhalten sich in dem dicht unter der Rinde gelegenen Mark die Gefäßwandinfiltrate. Es handelt sich hier wieder um im wesentlichen aus Lymphozyten und Polyblasten bestehende Infiltrationen. Was die Beziehungen zwischen den Gefäßwandinfiltraten und den gliösen Herden anbelangt, so gilt auch in diesem Punkte das bereits über die Rinde Gesagte. Beide kommen kombiniert, benachbart und getrennt voneinander vor. Bakterien habe ich in der Markrindengrenze nur ein einziges Mal nachweisen können. Sie lagen an dieser Stelle in der Nachbarschaft einer Präkapillare, zum Teil von anscheinend gliogenen Zellen phagozytiert.

Betrachtet man weiterhin Nisslpräparate, die aus den tieferen Abschnitten des Markes stammen, so sieht man, daß die Zahl der Zellelemente gleichmäßig deutlich vermehrt ist. Es handelt sich zum großen Teil um normale Gliazellen vom Typus der kleinen, rundkernigen, deren Plasmaleib den chromatinreichen Kern mit einem schmalen Saum umgibt, zum Teil um größere Elemente mit blassem Kern, an denen ein Zellkörper nicht zu erkennen ist. Dazu kommen noch progressiv veränderte Zellen. Man findet Exemplare, deren Zelleib stärker als gewöhnlich hervortritt und an denen verästelte, mit Stippchen versehene protoplasmatische Ausläufer zu sehen sind. Diese sind bisweilen von feinwabigem Bau, oft lang ausgezogen und treten mit benachbarten Elementen in Verbindung. An anderen Stellen, besonders in der Nähe von Gefäßen, ist es zur Bildung streifenförmiger Gliarasen gekommen. Die in diesen Synzytien eingestreuten Kerne sind nicht selten pyknotisch. Die Verteilung der eben beschriebenen Elemente ist im allgemeinen eine regellose, ziemlich gleich dichte,

wenn man von einzelnen auch im tiefen Mark aufzufindenden Herden und Gefäßinfiltrationen absieht. An einzelnen Stellen ist aber eine bestimmte Anordnung unverkennbar. Die Gliazellen liegen in Reihen angeordnet und umschließen zellärmere Partien. Diese Lagerung läßt sich nicht auf Verteilung oder Verlauf von Gefäßen zurückführen. Die eben schon erwähnten Herde sind schwache Abbilder der an der Markrindengrenze beschriebenen gliösen Zellverdichtungen. Es ist nur zu bemerken, daß eine Alteration der Gefäße hier kaum noch nachweisbar ist. Die Gefäßwandinfiltrate bestehen zum größten Teil aus Lymphozyten und den mit groben Klumpen des grünen Pigmentes beladenen Zellen. Im Gegensatz hierzu zeigen die Infiltrate im Balken stellenweise einen größeren Reichtum an Plasmazellen. Sie sind massiger und nicht nur auf die Gefäßwand und deren nächste Umgebung beschränkt.

Das Nisslpräparat demonstriert nur einen Teil von dem sich im Mark abspielenden Prozeß. Weitere den Befund an den Zellen ergänzende Einzelheiten lassen sich an den Präparaten erkennen, die mit Gliafärbungen nach Holzer und Max Bielschowsky behandelt worden sind. Im Holzerpräparat, noch deutlicher in den mit Silber imprägnierten Schnitten, sieht man, daß die Gliafaserung allgemein vermehrt ist. In dem dicht unter der Rinde gelegenen Bezirk beherrschen stellenweise große, als Monsterzellen anzusprechende Astrozyten das Bild (Abb. 3, Taf. 1). Der Zelleib dieser Formen ist voluminös, der große, mit einem Nukleolus versehene Kern liegt exzentrisch. Die Fortsätze sind sehr lang und lassen sich bei Anwendung der Ölimmersion nicht selten über mehrere Gesichtsfelder verfolgen. Sie sind teils derb, teils zart und endigen bisweilen mit sogenannten Gliafüßen an der Wand eines Gefäßes, oder sie biegen hier um und verlaufen noch ein Stück parallel zum Gefäß. Wie schon gesagt sind diese großen Astrozyten am zahlreichsten in der Markrindengrenze und zwar in der Peripherie der aus Gliazellen bestehenden Herde. Hier sieht man, wie die Monsterzellen vom Rand aus ihre Fasern zwischen die Zellhaufen schicken. Auch zahlreiche kleinere, mit zarten Ausläufern versehene Zellen beteiligen sich an dem sklerosierenden Prozeß. Dagegen ist es an keiner Stelle zurBildung eines gefäßreichen, zellarmen, dichten Gliafaserfilzes gekommen, der die luxurierende Glianarbe der multiplen Sklerose charakterisiert. Die Giesonfärbung zeigt, daß sich kein kollagenes Bindegewebe im erkrankten Gebiet findet. Die Silberimprägnationen lassen erkennen, daß auch sogenannte periadventitielle mesenchymale Netze nicht nachweisbar sind, d. h., daß auch die Silberfasern nicht vermehrt sind.

Den für den vorliegenden Fall charakteristischen Befund zeigen die Markscheidenfärbungen. Nach Weigert gefärbte Hemisphärenschnitte gaben die Grundlage zur Bestimmung der Ausdehnung des Krankheitsherdes und es war schon makroskopisch klar, daß Markscheiden im weitesten Umfange zugrunde gegangen waren. Mikroskopisch zeigen Spielmeyer- und Weigertpräparate zwei verschiedene Typen von Markscheidenschwund. 1. einen herdförmigen totalen, der sich räumlich mit den perivaskulären Herden in Rinde und Mark deckt und 2. einen relativ diffusen diskontunierlichen. Letzterer erscheint in nach Weigert gefärbten Präparaten intensiver als in Schnitten, die nach

Spielmeyer behandelt worden sind. Diese zeigen, daß eine nicht geringe Zahl von Markscheiden mehr oder weniger gut erhalten sind. Dieser 2. Typ des Markscheidenunterganges zeichnet sich durch das Spärlicherwerden der Markscheiden aus. Diese erscheinen verschieden dick, sind ungleichmäßig tingiert und zeigen zahlreiche ballonförmige Auftreibungen. Dieses Verhalten findet man im ganzen Gebiet des erkrankten Markes. Bei dem herdförmigen Typ des Markscheidenzerfalles sieht man die Markscheiden ihre schwarze Tinktion verlieren, manchmal nehmen sie für eine kurze Strecke noch einen grauen Ton an und endigen dann plötzlich abrupt oder mit einer kugeligen Anschwellung. Die Spielmeyerfärbung zeigt an diesen Stellen akuten Myelinschwundes einen weiteren interssanten Befund. In den Gliazellen, die den Gitterzellen des Nisslpräparates entsprechen, liegen grobe Brocken eines sich wie die Markscheide färbenden Stoffes. Es liegt nahe, anzunehmen, daß dieser von den Körnchenzellen gespeicherte Stoff dem Myelin sehr nahe steht, denn er verhält sich färberisch wie die Markscheide und nimmt weder Scharlach noch Sudan an. In den Herxheimerpräparaten haben die Gitterzellen in den massenhaften und ausgedehnten Herden ausnahmslos höchstens einen rosa Hauch angenommen oder scheinen völlig fettfrei zu sein. Die hellrote, leuchtende, auf Fett deutende Farbe findet sich im vorliegenden Falle nur unmittelbar an den Gefäßen in Form von feinen oder großen, intrazellulär gelagerten Tropfen. Vergleicht man die Markscheidenpräparate mit Schnitten, in denen die Achsenzylinder sichtbar gemacht sind, so sieht man auf den ersten Blick, daß diese ungleich besser erhalten sind (Abb. 1, Taf. 1). Die Zahl der Achsenzylinder scheint zwar in den Herden vermindert zu sein, doch wird dieser Eindruck zum Teil dadurch hervorgerufen, daß die hier angehäuften Zellen die Achsenzylinder auseinanderdrängen. Für diese Annahme spricht das Fehlen sicherer, in der Richtung der sekundären Degeneration liegender Befunde. Zum Beispiel sind beide Pyramidenbahnen in der Medulla oblongata völlig intakt.

Damit wären die wesentlichsten an Zellen, Markscheiden und Achsenzylindern zu erhebenden pathologischen Veränderungen im Gehirn beschrieben. Das Rückenmark konnte aus äußeren Gründen nicht untersucht werden.

Zusammenfassung

Es handelt sich um einen Mann, der im Alter von etwa 50 Jahren ohne Beschwerden fast alle Zähne verliert und der im 53. mehrmals mit Fieber bis zu 39 Grad erkrankt, ohne daß auf ein bestimmtes Organ zu beziehende Krankheitszeichen nachweisbar sind. Nach diesen Fieberattacken ist der Patient impotent. Vier Jahre später treten dieselben Anfälle mit plötzlichen Temperatursteigerungen ohne organischen Befund von neuem auf. Sie wiederholen sich dreimal, wobei die fieberfreie Pause zwischen den Anfällen jedesmal 21 Tage beträgt und beim 3. Male treten Symptome auf, die auf eine schwere Erkrankung des Zentralnervensystems schließen lassen. Die apraktisch-aphasischen Erscheinungen bilden sich zum Teil schon nach Stunden zurück und sind bis auf die Zeichen einer auf der linken Seite nachweisbaren Pyramidenbahnaffektion am 10. Tage mit dem Abklingen der Temperatur verschwunden.

Etwa 3 Wochen später erkrankt der Patient nach 2tägigen uncharakteristischen Prodromalerscheinungen von neuem mit Fieber bis 39 Grad und gleichzeitig unter Symptomen, die auf weitgehende zerebrale Störungen hinweisen. Da der ganze Verlauf für einen chronisch-rezidivierenden Infekt spricht, so wird eine Blutaussaat vorgenommen, die aber ergebnislos bleibt. Wieder verschwinden die neurologischen Symptome nach etwa 8 Tagen und zwar so weitgehend, daß Prof. Cassirer, der 14 Tage nach diesem fieberhaften Schub den Patienten sah, trotz Kenntnis der Krankengeschichte keine sicheren Anhaltspunkte für eine organische Erkrankung gewinnen konnte. Wenige Tage später erkrankt der Patient von neuem und zwar mit epileptischen Krämpfen, die anscheinend im linken Arm beginnen. Die Temperatur steigt wieder bis auf 39 Grad und wieder stellen sich die aus den früheren Schüben bekannten neurologischen Krankheitszeichen ein. Es wird nochmals mit allen Hilfsmitteln der bakteriologischen Technik versucht, einen diese rezidivierenden Krankheitsschübe bedingenden Erreger nachzuweisen. Das Ergebnis bleibt wieder negativ. Auffallend bleibt, wie wenig die schwierige berufliche Tätigkeit des Kranken durch die ungeheure Entmarkung, die doch mindestens in ihrem Beginn viele Monate zurücklag, gelitten hat, und wie weit die aphasischen und apraktischen Störungen, die nach der Lokalisation der Herde doch offenbar auf die Entmarkung der Schläfenlappen, bzw. des Balkens zu beziehen sind, im anfallsfreien Intervall zurückgingen. Auch von diesem Anfall erholt sich der Patient auffallend gut, so daß er selbst sich schon für gesundet hält, um wenige Wochen später einem 6. Anfall zu erliegen. Die klinische Diagnose, die nach Ansicht von Prof. Lewy die meiste Wahrscheinlichkeit für sich hatte, lautete: atypische multiple Sklerose, während Herr Prof. Simons sich für eine Spätepilepsie aussprach.

Histologisch ist der Prozeß vor allem durch die diffuse, im allgemeinen dicht vor der Rinde haltmachende Entmarkung beider Hemisphären charakterisiert bei relativ gutem Erhaltensein der Achsenzylinder. Dazu kommt 2. die im wesentlichen aus Makrophagen und lymphozytoiden Elementen bestehenden Zelleinlagerungen in die weichen Hirnhäute, 3. die entzündlichen Gefäßwandinfiltrationen in Meningen, Rinde und Mark und die regressiven und progressiven Veränderungen an den Gefäßwandzellen, 4. die im wesentlichen im Gebiet der Markrindengrenze anzutreffenden perivaskulären gliösen Herde, die im Frontalhirn auf die 5. bis 6. Rindenschicht übergreifen und stellenweise auch isoliert im Rindengrau anzutreffen sind, 5. das Auftreten zahlreicher faserbildender gliöser Elemente im Gebiet der Entmarkung, 6. der Nachweis von Bakterien in den Meningen, Rinde und Album gyrorum, 7. die chronische Zellerkrankung in der unteren Olive.

Aus den oben angeführten pathologischen Veränderungen ergibt sich die Diagnose Encephalitis periaxialis diffusa.

Schilder hat als erster die von ihm als Encephalitis periaxialis diffusa bezeichnete Krankheitsform aus der großen Gruppe der diffusen Sklerose herausgehoben und ihre exogen-entzündliche Genese betont. Ganz gleichgültig, ob man dem Bakterienbefund irgendeine Bedeutung beimißt oder nicht, zeigt das

histologische Bild des Falles so eindeutig, daß hier eine entzündliche Reaktion auf ein auf hämatogenem Wege in das Cerebrum gelangtes Virus vorliegt, daß der Gedanke an die endogen-degenerativen oder blastomatösen Formen der diffusen Sklerose, wie sie Cassirer und Lewy u. a. beschrieben haben, gar nicht aufkommen kann. Aber außer den entzündlichen herdförmigen Veränderungen weist der Fall solche degenerativer Art auf, die als toxisch bedingte anzusehen sind. Diese Kombination von Entzündung und Degeneration ist keine Eigentümlichkeit der Encephalitis periaxialis diffusa, sondern etwas von anderen exogenen Erkrankungen des Zentralnervensystems Bekanntes. Ich erinnere nur an die Paralyse.

Ich möchte jetzt auf die histologischen Besonderheiten meines Falles eingehen. Meines Wissens sind die oben charakterisierten herdförmigen Veränderungen in den Meningen und Hirnrinde noch nicht beobachtet worden. Diese scheinen mir vor allem in der Leptomeninx eine weitgehende Ähnlichkeit mit den von Spielmeyer beim Fleckfieber beschriebenen zu haben. Ich zitiere die entsprechende Stelle aus der Arbeit von Spielmeyer: „Ich betrachte hier diese Infiltration oder — um einen noch vorsichtigeren Ausdruck zu gebrauchen — Zelleinlagerung in den Meningen getrennt von der Infiltration der Gefäße, weil es sich dabei im allgemeinen um verschiedenartige histopathologische Prozesse handelt . . . Während nämlich die Infiltration . . . an den Gefäßen ganz überwiegend aus Plasmazellen und anderen lymphozytären Elementen besteht, wird die Eigenart des Infiltrates der Piamaschen durch Makrophagen bestimmt.“ Auch in der Rinde läßt sich, wie beim Fleckfieber, zeigen, daß Gefäßinfiltration und Herdbildung zweierlei sind. Die Unterschiede liegen in den in meinem Fall stärker betonten regressiven Veränderungen der Gefäßwand und in der starken Beteiligung mesenchymaler Zellen an der Reaktion gegen das von den Gefäßen einwirkende Virus. Ein weiterer Unterschied liegt in dem Verhalten der in die Rinde einstrahlenden Gefäße. Während die Gefäßwandinfiltrate beim Fleckfieber an der Rinde aufhören, setzen sie sich im vorliegenden Fall, wie bei der Paralyse, auf die von den Pialamellen abgehenden Gefäße rindenwärts fort. Ich halte diese hier noch einmal skizzierten Befunde für nicht so ausschlaggebend, daß sie die Zugehörigkeit des Falles zur Encephalitis periaxialis diffusa in Frage stellen können. Im wesentlichen sind die von Schilder postulierten Merkmale seiner Krankheitsgruppe vorhanden: der ausgedehnte Markscheidenzerfall bei relativ besser erhaltenem Achsenzylinder, das Haltmachen des Prozesses vor der Rinde unter Schonung des Gebietes der U-Fasern, neben entzündlichen Erscheinungen an den Gefäßen. Dieses Schema wird allerdings an einigen Stellen durchbrochen, wo anscheinend Prozesse von besonderer Akuität und Intensität gespielt haben, wofür die bis zur Nekrobiose gehenden regressiven Veränderungen an den Gefäßen sprechen. Für entscheidend halte ich, wie gesagt, diese Differenz nicht, denn auch schon Schilder (Fall 3), Boumann, Guttmann, Braun u. a. haben Veränderungen an der Rinde beschrieben. Auffallend ist ferner das in diesem Falle besonders gute Erhaltensein der Achsenzylinder. So sind im Gegensatz zu den meisten bisher beschriebenen Fällen beide Pyramidenbahnen in der Medulla oblongata intakt.

Klinisch ist das Charakteristische des hier vorgetragenen Falles die auf einen chronisch rezidivierenden Infekt deutende klinische Symptomatologie. In gleicher Richtung sprechen das Blutbild mit der Vermehrung der Monozyten und der erhöhte Bilirubinspiegel im Blutserum, bzw. das Auftreten von Urobilin im Harn.

Durchsucht man die Literatur der diffusen Sklerose nach auf einen Infekt hinweisenden klinischen Daten, so findet man bei Schilders 3. Fall die Angabe, daß nach einer einen Monat dauernden Grippe in der Rekonvaleszenz das erste neurologische Krankheitszeichen auftrat Es liegt meiner Meinung nach nahe, hier einen Zusammenhang zwischen der als Grippe bezeichneten fieberhaften Erkrankung und dem sich im Anschluß daran entwickelnden neurologischen Symptomenkomplex anzunehmen. Erwähnenswert erscheint mir der durch die Obduktion aufgedeckte Befund einer abgelaufenen verrukösen Endocarditis der Valvula mitralis. In dem von Braun publizierten Falle fand sich derselbe Befund an der Aortenklappe. Auch in dem von Klarfeld 1922 in Leipzig vorgetragenen Falle beginnt die Erkrankung mit einer „Grippe", und von demselben Zeitpunkt ab datieren die ersten neurologischen Krankheitszeichen. In den letzten dem Exitus vorangehenden Wochen bestand Fieber bis 39,5 ohne nachweisbare Ursache. Klarfeld rechnet seinen Fall unter die rein degenerative Gruppe der diffusen Sklerose, betont aber, daß eine scharfe Trennung der entzündlichen und der degenerativen Formen schwer durchführbar und vielleicht nur vom morphologischen Standpunkt berechtigt sei. Dieser Auffassung möchte ich mich anschließen; denn es ist nicht immer möglich, aus dem anatomischen Befund auf die Genese einer Erkrankung zu schließen. Ich verweise nur auf die luetische Lipoidnephrose, einer mit den anatomischen Zeichen der Degeneration versehenen, sicher exogen bedingten Nierenerkrankung. Die Angabe von Temperatursteigerungen ohne nachweisbare klinische Ursache findet sich ferner in den Fällen von Krabbe, Ceni, Weichmann und in dem von Claude und Lhermitte, der, mit einer Angina beginnend, durch seinen remittierenden Verlauf an den hier vorgetragenen Fall erinnert. In dem von v. Staufenberg publizierten Fall war der Zusammenhang zwischen neurologischen Krankheitszeichen und auf einen Infekt hinweisenden Temperatursteigerungen so eng, daß dies für die Diagnose verwertet werden konnte. Infolge der Möglichkeit, alle neurologischen Symptome auf einen großen Herd zu beziehen, konnte die sonst bei den rezidivierenden Formen der Encephalitis periaxialis diffusa so oft gestellte Dignose auf akute multiple Sklerose fallen gelassen werden.

Wenn man jetzt nach der Ätiologie des Falles fragt, so ist es verlockend, den Bakterienbefund hierfür heranzuziehen. Ich möchte aber bemerken, daß ich die Rolle der aufgefundenen Mikroorganismen nicht für geklärt halte. Sind sie die Erreger der Krankheit? Gaben sie den Grund für die eigentliche Todesursache im Sinne der Thanatologie? Sind es in der Agone aus den Hohlorganen ausgewanderte Mikroben, oder sind sie erst postmortal in das Gehirn gekommen? Letzteres läßt sich mit absoluter Sicherheit ausschließen, denn die Bakterien liegen zum Teil intrazellulär, ferner findet man sie nur an bestimmten Stellen,

vor allem in der Adventitia schwer erkrankter Gefäße, und endlich liegen sie dort, wohin die konservierende Flüssigkeit zuerst gelangen mußte, zumal die Sektion wenige Stunden post mortem gemacht wurde. Gegen das agonale Hineingelangen in das Gehirn spricht die Tatsache, daß die Bakterien in akut entzündlichem Gebiet liegen, das starke Abwehrreaktionen aufbrachte. Was sich in den drei letzten Tagen, in denen der Patient zumeist bewußtlos war, in seinem Körper abgespielt hat, darüber kann nichts Sicheres ausgesagt werden, da die Körpersektion fehlt. Es gibt aber von seiten der Klinik keinen Anlaß, anzunehmen, daß der tödliche Krankheitsschub sich prinzipiell von den vorangegangenen unterscheidet. Für die Meningitis kann das durch den bei dem vorletzten Anfall erhobenen Liquorbefund als erwiesen gelten. Eine weitere Schwierigkeit liegt in der Tatsache, daß verschiedene Typen von Bakterien, nämlich Diplokokken und Stäbchen gefunden wurden. Ich möchte aber daran erinnern, daß den chronischen Streptomykosen sub finem gar nicht selten eine Colisepsis folgt; ob hier etwas Ähnliches vorgelegen hat, wage ich nicht zu entscheiden. Die Möglichkeit ist meines Erachtens vorhanden.

Fast alle Autoren, die über diffuse Sklerose gearbeitet haben, haben die entzündlichen Fälle dieser Gruppe in enge Beziehung zur multiplen Sklerose gebracht. Marburg hat im Jahre 1906 den Namen Encephalomyelitis periaxialis scleroticans für diese Krankheit vorgeschlagen, da er durch das Studium der akuten Fälle den Beweis für ihre entzündliche Genese erbringen konnte, was schon früher von Charcot, v. Leyden, Goldscheider u. a. behauptet worden war. Schon die Nomenklatur Marburgs und die Schilders für die nach ihm benannte Krankheitsgruppe weisen auf Gemeinsames hin. Von Encephalitis periaxialis sprechen beide Autoren, nur das begleitende Adjektiv ist verschieden gewählt. Marburg betont die Tendenz zur narbigen Ausheilung und nennt die Enzephalomyelitis eine sklerosierende, während Schilder Lokalisatorisches zur Charakterisierung heranzieht. Die Unterschiede liegen außer in der diffusen Entmarkung in dem bei der Encephalitis periaxialis diffusa viel größeren Zellreichtum der Herde. Bilder von sogenannten Markflecken, wie sie bei der multiplen Sklerose und der Paralyse beschrieben worden sind, fehlen hier völlig. Immer entspricht auch in der Rinde dem fleckförmigen Markverlust eine Zellvermehrung, die zum großen Teil aus Körnchenzellen besteht. Dazu kommen in diesem Falle Veränderungen degenerativer Art an den Gefäßen, wie sie in gleicher Intensität bei der multiplen Sklerose meines Wissens unbekannt sind. Ferner differieren beide Krankheiten in der Art der Narbenbildung. Während es bei der multiplen Sklerose zu einer hyperplastischen Bildung eines Gliafilzes kommt, ist bei der Encephalitis periaxialis diffusa die Vermehrung der Gliafaserung eine verhältnismäßig geringe. Das zeigt sich schon in dem Verhalten der Konsistenz in beiden Fällen. Während sich die sklerotischen Plaques durch ihre Härte von der Umgebung unterscheiden, fühlen sich die entmarkten Gebiete bei der Encephalitis periaxialis diffusa eher weicher an.

Über die zwischen beiden Krankheiten bestehenden Ähnlichkeiten läßt sich folgendes sagen. Man muß ja bei jeder über längere Zeit dauernden Entzündung Lymphozyten und Plasmazellen erwarten; fast immer erweist sich

der Achsenzylinder als resistenter als die Markscheide, und die Ausheilung erfolgt meist mit einer im wesentlichen gliösen Narbe. Diese vielen nicht eitrigen Entzündungen des Zentralnervensystems zukommenden Charakteristica deuten nur auf eine verwandte Pathogenese hin, für die Ätiologie beweisen sie nichts. Wir wissen aus der allgemeinen pathologischen Anatomie, daß ätiologisch ganz different bedingte Krankheiten in ihrem anatomischen Substrat sich bis zur Verwechslung ähneln können, und ferner ist uns bekannt, daß ein und derselbe ätiologische Faktor die verschiedensten histologischen Bilder erzeugen kann. So erhebt sich auch hier die Frage, sind Encephalitis periaxialis diffusa und Encephalitis periaxialis scleroticans ätiologisch so verschieden, wie Gumma und Tuberkel, oder sind sie so verwandt, wie die einen ganzen Lungenlappen befallende exsudative Phthise und die mehr herdförmige Peribronchitis tuberculosa. Ich habe das letztere Beispiel aus dem Grunde gewählt, weil zu dem Zustandekommen einer käsigen Pneumonie außer den Tuberkelbazillen noch Staphylo- oder Streptokokken notwendig sind. Der übrigens schon einmal von Braun erhobene und zwar als Verunreinigung angesehene Befund von Bakterien bei der Encephalitis periaxialis diffusa könnte daran denken lassen, daß zu dem Virus der Enzephalomyelitis noch etwas hinzukommen muß, um das Bild der diffusen Sklerose zu erzeugen.

Die nahe Verwandtschaft zwischen Enzephalitis und multipler Sklerose betont auch Jakob, dem in einem Falle der Nachweis von dem Nebeneinander von anscheinend sklerotischen Plaques und großen Herden vom Typ der Schilderschen Krankheit gelang. Ob, wie Jakob annimmt, Differenzen in der Quantität der Schädigungsmomente ausschlaggebend sind, oder ob andere Faktoren endogener oder exogener Natur die Unterschiede bedingen, das wird wohl erst die ätiologische Krankheitsforschung entscheiden.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, Herrn Prof. F. H. Lewy für die Überlassung des Materials und für seine liebenswürdige Hilfe, die er mir in reichem Maße zuteil werden ließ, zu danken. Ebenso bin ich Herrn Prof. Simons für die freundl. Überlassung seiner Krankengeschichte zu Dank verpflichtet.

Literatur

Guttmann, Erich, Die diffuse Sklerose. Zentralbl. für d. ges. Neur. u. Psych., *41*, S. 1. Siehe hier Literatur bis zum Jahre 1925.

Corberi, Sindromi di regressione mentale infanto-giovenile. Riv. di pat. nerv. e ment., *31*.

Brock, Samuel, Patrick, M. Carrol and Lewis Stevenson, Encephalitis periaxialis diffusaa of Schilder. Arch. of neur. a. psych., *15*.

Walter Kraus and Arthur Weil, An unusual and protacted case od Schilders disease. Journ. of nerv. and ment. dis., *62*.

Michalescu, Uerchia et Elekes, L'encéphalite periaxiale diffuse Typ Schilder. Encéphal. Jahrg. 19.

W. Weimann, Zur Kenntnis der sogenannten diffusen Hirnsklerose. Ztschr. f. d. ges. Neur. u. Psych., *104*.

M. van London en P. Trets, Psychiatrische en Neurol. bladen 1926, Nr. 4/5.

(Eingegangen am 17. Februar 1927)

Lebenslauf

Ich, Franz Bielschowsky, bin geboren am 3. Januar 1902 in Berlin als Sohn des Professors Dr. Max Bielschowsky und seiner Ehefrau Elise, geborene Schlesinger. Meinen Schulunterricht erhielt ich auf dem Mommsen-Gymnasium in Berlin-Charlottenburg, wo ich im April 1919 die Reifeprüfung ablegte. Das medizinische Studium habe ich auf den Universitäten Berlin, Leipzig und Breslau absolviert. Das Tentamen physicum habe ich im Jahre 1922 in Berlin abgelegt, die ärztliche Prüfung in Breslau im Winter 1925/26. Gegenwärtig bin ich Medizinalpraktikant Von dem praktischen Jahr habe ich bereits 8 Monate an der 2. medizinischen Klinik des Herrn Geheimrat Kraus absolviert und arbeite jetzt in der chemischen Abteilung des Krankenhauses am Friedrichshain (Pathologisches Institut) Leiter Dr. Brahn.